

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1924-1925.

N° 13.

DE LA PRÉPARATION PAR PERCOLATION

DE

Quelques Extraits et Teintures

de la Pharmacopée française.

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 10 octobre 1925.

PAR

Georgette BAREL

JURY { MM. BOUGAULT, Président.
GUÉRIN, Chargé de Cours.
HÉRISSEY, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1925



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1924-1925.

N° 13.

DE LA PRÉPARATION PAR PERCOLATION

DE

Quelques Extraits et Teintures
de la Pharmacopée française.

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le octobre 1925.

PAR

Georgette BAREL

JURY { MM. BOUGAULT, Président.
GUÉRIN, Chargé de Cours.
HÉRISSEY, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUNE

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. *, I.
 PERROT, Assesseur, O. *, I.
 G. DURSANT, Secrétaire, *, I.



PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, C. *, I. Botanique générale.
 H. GAUTIER, O. *, I. Chimie minérale.
 RADAIS, O. *, I. Cryptogamie et Microbiologie.
 BÉHAL, Membre de l'Institut, C. *, I. Chimie organique.
 PERROT, O. *, I. Histoire Naturelle des Médicaments.
 COUTIÈRE, *, I. Zoologie.
 BERTHELOT, Membre de l'Institut, I. Physique.
 GRIMBERT, *, I. Chimie biologique.
 LEBEAU, O. *, I. Pharmacie chimique.
 DELÉPINE, O. *, I. Hydrologie et Hygiène.
 GUERBET, *, I. Toxicologie.
 BOUGAULT, *, I. Chimie analytique.
 N. Pharmacie galénique.

Doyens honoraires : MM. GUIGNARD, C. *, I. et H. GAUTIER, O. *, I.
 Professeurs honoraires : MM. MOUREU, G. O. *, I. et VILLIERS *, I.

CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY, *, I. Minéralogie.
 MARC HONNORAT, *, I. Législation et Déontologie pharmaceutiques.
 LUTZ, *, I. Cryptogamie.
 GUÉRIN, *, I. Botanique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, *, I.	MM. GUÉRIN, *, I.	MM. GORIS, *, I.
DAMIENS, A.	LUTZ, *, I.	LAUNOY, *, I.
TASSILLY, *, I.		HÉRISSEY, *, I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, *, I. Chimie générale.
 COUSIN, *, I. Chimie analytique.
 SOUÈGES, I. Micrographie.
 LEROUX, I. Physique.
 DEVAL, I. Microbiologie.
 FRANÇOIS, *, I. Travaux généraux de 4^e année

Bibliothécaire en Chef : M. BARRAU-DIHIGO, I.



A MON PÈRE

A MA MÈRE.

Assurance de ma très grande affection.

A MES SŒURS.

A MON FRÈRE.

Gage de mes affectueux sentiments.

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

A MÈS MAÎTRES :

MONSIEUR LE DOCTEUR MIRALLIÉ

MÉDECIN DES HÔPITAUX

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES.

MM.

Le PROFESSEUR BOUTRON,

Le PROFESSEUR VIAUD,

Le PROFESSEUR MARGUERY,

Le PROFESSEUR COL,

Le PROFESSEUR VEILLON,

Le PROFESSEUR LASSAUSSE,

Le PROFESSEUR GUÉRITHAULT,

Le PROFESSEUR GUÉGUEN,

PROFESSEURS A L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE NANTES.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ
DE PHARMACIE DE PARIS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUGAULT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

PHARMACIEN CHEF DE L'HÔPITAL BEAUJON.

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

Témoignage de ma profonde reconnaissance.

INTRODUCTION.

Depuis qu'elle a pris place dans la Pharmacopée, la lixiviation a été l'objet d'études très nombreuses, dont le but a été d'améliorer ce nouveau procédé de solution, d'en faire une méthode de choix.

Si, en effet, la lixiviation a été employée couramment dans l'industrie, depuis plusieurs siècles, elle n'a été introduite dans l'art pharmaceutique qu'à une date relativement récente. D'emploi peu commode et peu répandu au début, la lixiviation a été continuellement modifiée et améliorée, et elle permet maintenant d'épuiser les drogues (mieux que la macération par exemple), avec le minimum de liquide et de temps.

Aussi, le Codex de 1908 la prescrit-il pour la préparation d'un grand nombre de teintures, extraits, extraits fluides et quelques sirops.

Elle demande cependant encore un temps assez long pour épuiser les drogues soumises à l'action d'un dissolvant, et il serait intéressant d'essayer un procédé permettant de réaliser une économie de temps au cours de la lixiviation.

C'est un Américain, le Docteur Robert HATCHER, qui a réalisé les premières expériences relatives à cette économie de temps. L'auteur estime qu'il est préférable de ne laisser en contact la drogue et l'alcool, que le temps nécessaire à

ce dernier pour pénétrer entièrement à l'intérieur des cellules et qu'ensuite on peut continuer rapidement à lixivier.

HATCHER a fait des essais sur trois drogues : l'aconit, la noix vomique et le strophanthus. Après avoir humecté la drogue avec la quantité d'alcool nécessaire et l'avoir abandonnée à elle-même pendant 2 heures, il a procédé immédiatement à la lixiviation de façon à obtenir pour 100 gr. de drogue 1000 cm³ de teinture en 2 ou 3 jours. La durée de la lixiviation, dans ce procédé, se trouve donc diminuée de 4 à 5 jours.

Il a vérifié que l'épuisement de la drogue est bien complet et il a mesuré l'activité des préparations ainsi obtenues, au moyen d'expériences physiologiques sur les chats et les grenouilles.

Les résultats de ces expériences ont permis à M. HATCHER d'apporter la conclusion suivante à ses travaux : la macération préalable, 24 ou 48 heures avant de procéder à la lixiviation, est inutile. Les teintures préparées suivant ce nouveau procédé représentent presque complètement l'activité de la drogue.

Les avantages qui résulteraient de l'application de ce nouveau procédé sont multiples : la perte d'alcool par évaporation, l'immobilisation des appareils et l'encombrement des locaux se trouvent notablement diminués.

Depuis la publication de l'article du D^r HATCHER, en 1921, aucun essai n'a été tenté en France dans cette voie ; il nous a paru intéressant de reprendre et de compléter ce travail dont l'intérêt pratique semble évident.

Nos essais ont porté sur six drogues inscrites au Codex :

l'ipéca, l'aconit, l'hydrastis, le quinquina jaune, le quinquina rouge et la noix vomique.

Nous avons modifié la méthode de HATCHER en lixiviant encore plus rapidement les drogues, de façon à obtenir une teinture, non plus en 2 ou 3 jours, mais en 24 heures. Nous avons préparé également avec ces mêmes drogues des teintures par le procédé du Codex 1908, et, en effectuant le dosage des alcaloïdes dans les différentes préparations obtenues, nous avons pu les comparer et déterminer leur activité.

Le travail a été divisé de la façon suivante :

Un premier Chapitre est consacré à l'histoire de la lixiviation.

Il nous a paru indispensable d'exposer dans un deuxième Chapitre la lixiviation du Codex 1908, puisque c'est une modification de ce procédé que nous avons essayée.

Le troisième Chapitre donne la traduction de l'article de M. HATCHER où l'auteur résume ses travaux et expose sa nouvelle méthode.

Dans le Chapitre IV, on trouvera la description du nouveau procédé de lixiviation que nous préconisons ainsi que le protocole d'expériences que nous avons suivi dans nos essais (1).

Les chapitres suivants sont réservés aux expériences que nous avons réalisées sur 6 drogues et dans l'ordre suivant :

(1) M. BRIDEL et Mlle G. BAREL. — La durée de la percolation peut être considérablement diminuée (*Journ. Pharm. Chim.*, 8^e série, **1**, 1925, p. 49 et *Pharm. franç.*, **29**, 1925, p. 86).

Chapitre V. — Racine d'ipéca.

— VI. — Racine d'aconit.

— VII. — Rhizôme d'hydrastis.

— VIII. — Ecorce de quinquina jaune.

— IX. — Ecorce de quinquina rouge.

— X. — Noix Vomique.

Un dernier Chapitre est réservé aux conclusions.

Ce travail a été accompli dans le laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, grâce à la bienveillance de M. le Professeur BOUGAULT, qui a bien voulu m'accepter au nombre de ses élèves ; qu'il me soit permis de le remercier de l'intérêt qu'il m'a témoigné pendant mes essais et de l'assurer de toute ma respectueuse gratitude.

Je ne saurais trop remercier également M. BRIDEL des avis utiles dont il m'a entourée, de l'aide dévouée qu'il a apportée à mes recherches et des encouragements qu'il m'a prodigués.

Je ne peux oublier non plus les excellentes leçons de mes Maîtres de l'Ecole de Pharmacie de Nantes, qui ont guidé mes débuts et qui ont bien voulu me suivre de leurs conseils autorisés, même après mon départ de l'Ecole.

CHAPITRE PREMIER.

Historique de la lixiviation.

Avant d'exposer les modifications qui peuvent être apportées à la lixiviation, il serait peut-être intéressant de rappeler ce qu'est la lixiviation, sur quels principes physiques elle s'appuie, depuis quelle époque et après quelles étapes elle a été introduite définitivement dans notre Pharmacopée.

Le Codex de 1908 donne de la lixiviation la définition suivante : la lixiviation est une opération dans laquelle on fait passer sur une substance un dissolvant de façon à dissoudre tout ce qui est soluble.

Elle porte encore le nom de percolation, l'appareil dans lequel elle s'exécute s'appelant percolateur de *percolare*, filtrer à travers.

C'est là la définition pharmaceutique, mais le lessivage des cendres, des matériaux salpêtrés, par addition et enlèvement d'eau sont également des lixiviations, avec cette différence qu'elles ne sont pas continues comme dans l'appareil à déplacement.

La lixiviation présente de réelles difficultés provenant

de ce que tous les problèmes scientifiques qui se posent au cours de cette opération pharmaceutique n'ont pas été suffisamment dégagés et étudiés pour ce cas particulier de la dissolution. Les principes généraux ont été bien déterminés. Mais, dans la pratique, beaucoup de facteurs interviennent, qui compliquent l'emploi de cette méthode d'épuisement.

Examinons ce qui se passe dans la pratique :

Un liquide, qui s'est emparé des parties solubles d'une substance pulvérisée au milieu de laquelle il est encore retenu, abandonne cette poudre quand on fait agir sur lui une autre portion du même liquide ou d'un liquide différent. Il y a « déplacement » du premier liquide.

Ce déplacement est réglé par les cinq phénomènes physiques suivants :

- 1° Pesanteur et densité du liquide.
- 2° Capillarité.
- 3° Diffusion.
- 4° Osmose.
- 5° Viscosité ou frottement des particules sur elles-mêmes ou sur des parties solides.

En vertu de sa pesanteur et de sa densité, le liquide descend en cheminant dans les interstices de la poudre. Une tranche de la colonne se trouve imbibée. La capillarité annihile alors l'influence de la pesanteur, le liquide ne descend pas.

Le phénomène d'osmose entre alors en jeu, une partie du dissolvant pénètre à l'intérieur de la cellule et se charge des principes solubles. Si on ajoute une nouvelle quantité de liquide, celle-ci par son poids détruit l'équilibre précédent. La pesanteur devient plus forte que la

capillarité et oblige la première nappe à pénétrer plus profondément alors que la deuxième prend sa place et ainsi de suite.

Si nous voulons prendre la lixiviation dès son origine, nous rappellerons que, 350 ans avant J.-C., ARISTOTE décrivait cette méthode pour l'obtention de la potasse brute (*lixivius* : lessive de cendres de *lix* : cendres).

Donc, la lixiviation fut longtemps employée dans l'industrie avant d'être appliquée à l'art pharmaceutique.

Au début du XIX^e siècle, elle servait encore à l'extraction du nitrate de potasse des sulfates et au clairçage des sucres.

En 1672, LANGELOT, chimiste allemand, préconise l'emploi du « moulin philosophique » de principe identique.

Puis VAUQUELIN remarque que si on met dans une allonge du sable humecté d'eau de mer, par la partie supérieure, l'eau qui s'écoule passe sans mélange d'eau de mer.

RÉAL, en 1816, imagine un vase en étain octaédrique devant contenir une poudre à épuiser par l'eau. Il y a un couvercle fermant hermétiquement surmonté d'un tube de 18 à 20 mètres, en bas il y a un robinet.

On met la poudre humectée dans l'appareil, on ajoute l'eau et on remplit le tube d'eau. La pression est considérable. Il y a tassement de la poudre. Pour empêcher ces tassements, qui empêchaient finalement le liquide de s'écouler, RÉAL disposait des diaphragmes.

L'eau traversait donc la poudre, se chargeait des principes solubles et s'écoulait limpide, d'où le nom de filtre-pressé donné par l'inventeur à son appareil.

La même année, CADET DE GASSICOURT se sert du filtre-pressé pour la préparation des extraits de plantes narcotiques, à principes altérables par la chaleur : ciguë, bella-

done. Il annonce de bons résultats, mais il y avait, d'autre part, de nombreux inconvénients. L'appareil était coûteux, se détériorait facilement et était peu commode à manipuler.

Aussi, finalement, préfère-t-il la macération et une bonne presse.

Mais dans le cours de ses essais, il avait fait une remarque qualifiée de singulière : une poudre épuisée par l'alcool est mise dans l'appareil après avoir été humectée d'alcool ; soumise alors à la colonne d'eau elle laisse passer d'abord l'alcool au même degré.

ROBIQUET et BOUTRON, en 1831, firent la même remarque à propos de l'enlèvement de l'huile au tourteau d'amande par l'éther : l'éther pousse l'huile à la manière d'un piston.

PAYEN, en 1826, avait démontré que la pression n'est pas indispensable pour la réussite de l'opération, ce qui rendait véritablement pratique l'idée préconisée par RÉAL avec son instrument par trop encombrant.

Enfin BOULLAY, père et fils, en 1833, reprenaient les essais de CADET et créaient finalement leur méthode d'épuisement des substances végétales, qu'ils appelaient « méthode de déplacement ».

Ils vérifièrent d'abord que l'appareil de RÉAL est susceptible d'extraire jusqu'à la dernière goutte de la liqueur qui mouille une poudre et qui s'est chargée de ses principes solubles.

Mais ils reconnurent, comme PAYEN, que la pression n'était pas nécessaire sur une poudre saturée d'un dissolvant ; en versant une nouvelle quantité de dissolvant sans pression, la deuxième liqueur chasse la première sans s'y mêler sensiblement, il y a déplacement d'eau d'où le nom donné à la méthode. La pression étant inutile, un simple cylindre en étain, en verre, ou même un simple entonnoir peut faire l'affaire,

L'avantage de cette méthode est qu'il faut employer pour l'épuisement beaucoup moins de dissolvant que dans tout autre procédé.

Voici deux expériences qui démontrent cette assertion :

Extrait de quinquina aqueux préparé à froid. — En employant le procédé de LAGARAYE, 40 parties d'eau pour une de quinquina, on obtient comme rendement 16,66 % d'extrait.

Par le procédé du Codex de 1918, 10 parties d'eau et 2 macérations, on obtient 12,5 % d'extrait.

Par lixiviation, avec 6 parties d'eau seulement on obtient 16,66 % d'extrait ; de plus l'évaporation est moins longue et le produit meilleur.

Extrait de ratanhia. — Si on le prépare par décoction dans l'eau, on a un extrait renfermant 40 % de matières insolubles.

Si on le prépare par infusion, on a un extrait renfermant 10 % de matières insolubles et par lixiviation, il est entièrement soluble.

Les avantages de la lixiviation devenaient ainsi manifestes et c'est pourquoi, dans le Codex de 1866, on préparait l'extrait de ratanhia par lixiviation.

Des critiques furent émises cependant sur cette méthode et on discuta les assertions précédentes.

Les critiques et les recherches ont porté sur les points suivants :

a) Les couches liquides se déplacent-elles réellement d'une façon parfaite ou bien se mélangent-elles plus ou moins ?

b) Y a-t-il avantage ou inconvénient à terminer la lixiviation par addition d'un liquide différent du dissolvant primitif ? A déplacer l'alcool par l'eau par exemple ?

c) Y a-t-il des substances qui ne se prêtent pas à la lixiviation ?

d) L'humectation et la macération préalables sont-elles nécessaires et avantageuses ?

e) Les solutions obtenues donnent plus d'extraits, mais ces extraits sont-ils plus actifs ?

f) Peut-on répondre de l'identité des produits obtenus d'une opération à l'autre.

La thèse de GUILLERMOND, en 1835, traite les trois premiers points : déplacement, mélange et substances à lixivier.

a) En réalité les liquides superposés se mélangent dans l'allonge même, en vertu de leur diffusion.

30 gr. d'extrait de patience entièrement soluble dans l'eau sont dissous dans 250 gr. d'eau ; on imbibe avec cette solution 100 gr. d'une poudre épuisée et placée dans un percolateur ; on déplace avec de l'eau ; on devrait obtenir la totalité de l'extrait dans les 250 premiers grammes. Or, il restait encore de l'extrait dans la poudre après deux fois 250 gr. de liquide écoulé.

Il y a donc mélange.

Cependant, ce mélange se fait d'autant moins que la pression exercée est plus forte (BAUDRIMONT, de Bordeaux) sans doute parce que cela empêche les courants de s'établir entre les liquides de densité différente.

En outre, GUILLERMOND a observé que l'alcool à 90° et l'eau se mélangent moins que l'alcool à 50° et l'eau.

b) Quoi qu'il en soit, il ne faut jamais employer d'eau pour déplacer l'alcool, il se produirait des précipitations. Il vaut mieux ne pas changer de dissolvant au cours de l'opération.

c) Il y a des substances qui ne se prêtent pas à la lixi-

viation, au moins en présence de certains dissolvants. Ainsi on ne peut lixivier avec de l'eau les substances mucilagineuses : il y a gonflement et l'opération s'arrête.

d) RÉAL employait l'humectation préalable, c'est là une pratique qui semble plutôt favorable, et généralement admise à l'heure actuelle.

En tous cas, les praticiens se sont élevés la plupart contre cette pratique préconisée par MOUCHON, par DESCHAMPS, d'après laquelle, on devrait faire faire une bouillie claire, au préalable, pensant que, de cette façon, le tassement se ferait de lui-même, sans laisser d'interstices ; ce système augmente la quantité de dissolvant à ajouter et il est préférable d'humecter la substance seulement avec autant de liquide qu'elle peut en prendre, tout en conservant l'état pulvérulent.

BOULLAY recommandait le déplacement immédiat et continu, ainsi que GUILLERMOND. Cependant une macération préalable est regardée comme plutôt avantageuse, surtout s'il s'agit de l'alcool ; elle est d'ailleurs fréquemment utilisée maintenant.

e) L'extrait est-il plus actif ?

C'est le point qui a surtout attiré les recherches de BUIGNET (1858). Il a fait le dosage approximatif des alcaloïdes par le tanin dans des teintures alcooliques préparées par macération suivant le Codex de 1835 (1 partie de produit contre 4 parties d'alcool) et d'autre part par lixiviation.

Il évaporait l'alcool au B.-M., reprenait le résidu par l'eau acidulée et ajoutait une solution de tanin à 4 ‰. Il recueillait le précipité, le lavait, le séchait. Voilà les principaux résultats obtenus ;

Substances.	Précipité tannique p. 100 gr. de teinture.	
	Lixiviation	Macération
Quinquina jaune.....	3,68	3,12
— gris.....	2,18	1,50
— rouge.....	2,42	2,12
Ipéca.....	3,20	2,95
Noix vomique.....	1,90	1,50

Donc, à poids égal, les teintures par lixiviation contiennent plus de principes actifs que les teintures par macération.

Mais, par la suite, REGNAULT a montré que le tanin en excès dissout le tannate de quinine ; d'autre part, ce composé est dissocié par l'eau, en sorte qu'un lavage prolongé ne laisse que de la quinine. Ces observations rendaient incertains les résultats obtenus par BUIGNET.

C'est pourquoi, GALLOIS, est revenu sur ce point et a répété les recherches de BUIGNET en utilisant comme réactif l'iodure double de mercure de potassium.

On obtient avec ce réactif la précipitation des alcaloïdes et non des résines et du tanin.

Il évaporait au B. M. 22 gr. de teinture, reprenait par l'eau acidulée, ajoutait le réactif, séparait le précipité, formé le lavait, le séchait.

Il obtint ainsi les résultats suivants :

Substances	Poids du précipité pour 100 gr. de teinture.	
	Lixiviation	Macération
Quinquina gris.....	0,832	0,728
— jaune.....	1,100	0,936
— rouge.....	2,66	2,016
Noix vomique.....	0,556	0,520
Belladone.....	0,248	0,224

Les résultats concordent tout à fait avec ceux de BUIGNET,
f) Identité des produits :

D'après les recherches de DESNE (1842), SQUIBB (1871) et de BUIGNET (1875), on obtient des produits semblables en opérant toujours de la même façon.

BUIGNET a appelé l'attention sur l'influence de la température.

Une teinture de quinquina jaune préparée à $+ 6^{\circ}$ donnait 12,8 $\frac{0}{0}$ d'extract, et à $+ 25^{\circ}$, 13 $\frac{0}{0}$.

Enfin, il y a des cas où la macération doit être rejetée et où on doit la remplacer par la lixiviation.

Ce cas a été signalé par BRIDEL en 1912, à propos de la préparation de la teinture de gentiane.

Si, au lieu de se servir comme matière première de la racine de gentiane du commerce, qui ne renferme plus de gentiopirine, on emploie une racine de gentiane séchée simplement à l'air et qui renferme de 5 à 7 $\frac{0}{0}$ de gentiopirine, on constate les faits suivants :

En préparant une teinture de gentiane par macération, dans l'alcool à 60° , selon le Codex de 1908, on obtient un produit qui ne renferme plus de gentiopirine.

Au contraire si on prépare la teinture par lixiviation, en suivant les prescriptions de la pharmacopée, la teinture obtenue renferme encore 0 gr.,883 de gentiopirine ; d'où provient cette grande différence ?

BRIDEL a constaté que si on met de l'émulsine en poudre dans une solution de gentiopirine dans l'alcool à 60° , il y a hydrolyse du glucoside. D'autre part, si on fait macérer pendant 10 jours l'émulsine dans l'alcool à 60° , qu'on filtre et qu'on dissolve ensuite la gentiopirine, il n'y a pas d'hydrolyse.

L'émulsine, totalement insoluble dans l'alcool à 60° , n'a

donc hydrolysé la gentiopicrine dans le premier cas que par simple contact.

BOURQUELOT et HÉRISSEY ayant démontré, dans la racine de gentiane, la présence de l'émulsine, les choses se passent de la façon suivante :

Pendant la macération, la gentiopicrine, dissoute dans l'alcool à 60°, se trouve en contact avec l'émulsine renfermée dans le marc et hydrolysée par cela même. L'opération durant 10 jours, l'hydrolyse est à peu près totale.

Pendant la lixiviation, par contre, au fur et à mesure que le dissolvant se charge de principes solubles, il s'écoule, ce qui supprime ou plutôt réduit au strict minimum le contact de la gentiopicrine avec le marc contenant l'émulsine. C'est pourquoi on obtient une teinture renfermant encore 0,883 % de gentiopicrine.

Donc, dans le cas de la teinture de gentiane, la macération est tout à fait contre-indiquée et la lixiviation apparaît comme le procédé de choix.

En résumé, la méthode par lixiviation donne d'excellents résultats ; elle est évidemment moins simple d'exécution que la macération et c'est ce qui fait surtout qu'elle n'est entrée couramment dans les habitudes pharmaceutiques françaises qu'après avoir été longtemps prescrite dans les Pharmacopées étrangères.

C'est seulement au Codex de 1884 que la lixiviation devient procédé officiel et encore n'entre-t-elle que dans la préparation de quelques extraits (digitale).

Il faut attendre le Codex de 1908 pour voir l'application plus générale de ce mode de solution, avec les renseignements généraux se rapportant aux appareils à déplacement et au mode opératoire.

CHAPITRE II.

La lixiviation au Codex de 1908.

Un article (page 383) du Codex de 1908 est consacré à la lixiviation ; on y trouve des renseignements généraux applicables à la méthode et utilisables quand les articles se rapportant à chaque médicament préparé par percolation ne contiennent pas de renseignements spéciaux.

La lixiviation nécessite l'emploi d'appareils spéciaux, les appareils à déplacement, et le Codex de 1908 nous donne heureusement à ce sujet des renseignements dont l'absence était très regrettable dans les éditions antérieures.

L'appareil type décrit dans le Codex de 1908 a été inspiré par les données inscrites antérieurement dans la Pharmacopée des Etats-Unis.

La lixiviation se fait dans un appareil en verre, porcelaine, grès ou fer blanc, appelé percolateur.

Le percolateur présente à peu près la forme d'une allonge. Il est composé d'un tronc de cône renversé que termine inférieurement une partie infundibuliforme prolongée en tube. Pour un percolateur de 2 litres de capacité, dans lequel on peut lixivier 500 gr. de poudre végétale, voici les dimensions :

Le diamètre supérieur.....	0,10
Le diamètre inférieur.....	0,065
La hauteur du tronc de cône.....	6,36
La partie infundibuliforme.....	0,05 de hauteur
La partie étroite.....	0,01

Avec ces dimensions, l'angle que fait la paroi du tronc de cône avec la normale est de 3° . Cet angle peut être un peu plus fort avec les percolateurs plus grands, mais il ne doit pas dépasser 5° .

L'ouverture supérieure peut être fermée soit par un bouchon, soit par un couvercle.

Enfin, un robinet placé à l'extrémité inférieure permet de régler l'écoulement du liquide.

Ce type d'appareil convient parfaitement aux liquides peu volatils et à la température ordinaire ; mais, pour les liquides très volatils, on peut employer un appareil clos, ce qui évite les pertes. Pour permettre l'écoulement, le récipient où tombe la colature comporte un tube qui communique avec la partie supérieure de l'appareil.

Pour lixivier à chaud, il existe un appareil très pratique dû à SOXHLET et dont voici la description :

C'est une allonge dont le bas est fermé et ne communique pas avec le tube portant le bouchon. Ce tube porte un tube latéral qui va s'ouvrir à la partie supérieure de l'allonge et qui servira de passage aux vapeurs du dissolvant.

A la base de l'allonge, s'ouvre un tube plus petit, remontant jusqu'à la mi-hauteur et se recourbant pour venir s'aboucher dans le tube inférieur. Il forme siphon et permet au liquide de retourner dans le ballon inférieur après s'être chargé des principes solubles.

Pour se servir de cet appareil, on met la poudre à lixivier dans une cartouche que l'on introduit dans l'allonge. On met l'appareil sur un ballon et l'on bouche la partie

supérieure avec un bouchon supportant un réfrigérant à reflux.

On chauffe au B. M., le liquide se vaporise, passe dans le gros tube, arrive à la partie supérieure de l'allonge, passe dans le réfrigérant, d'où il retombe sur la poudre. Il s'accumule jusqu'à ce qu'il dépasse la hauteur du tube coudé. A ce moment, le siphon s'amorce, le liquide chargé des principes retombe dans le ballon, puis se volatilise de nouveau et l'épuisement continue.

Une grande partie des indications mises au Codex quant au mode opératoire l'ont été d'après les travaux de WARIN, qui, au cours de ses recherches sur les extraits fluides, a été amené à préciser à fond les règles de la lixiviation.

Les substances sont d'abord réduites en poudre grossière ou demi-fine (tamis 9-15 ou 26 ou 39 selon leur nature). Les substances dures doivent être réduites en poudre relativement fine, les substances spongieuses en poudre plus grossière.

Il convient de soumettre les poudres à une dessiccation à l'étuve à + 35°, la quantité de produit final à obtenir étant toujours calculée sur la quantité de substance sèche employée.

Sauf le cas où le dissolvant est de l'éther ou un autre liquide très volatil, cette poudre est humectée préalablement avec une portion de dissolvant qui a été fixée de telle sorte que le produit reste pulvérulent.

Dans le plus grand nombre des cas, cette proportion est égale à la moitié de la substance, mais cela peut varier et des indications se rapportent à ces cas spéciaux au Codex.

C'est ainsi qu'il faut 800 gr. d'alcool à 70° pour humecter 1.000 gr. de noix vomique (tamis 22) et 400 gr. d'alcool à 50°, pour 1.000 gr. de coca (tamis 15).

Pour humecter, on malaxe la poudre avec le liquide et

on fait passer le mélange à travers un tamis à larges mailles, de façon à l'obtenir sans grumeaux et bien homogène. On laisse en repos pendant 2 à 4 heures en vase clos.

On tasse vers le fond de l'appareil un tampon de coton hydrophile assez gros pour le garnir sur une épaisseur de 4 à 5 centimètres.

On introduit ensuite la poudre humectée en tassant légèrement et également de façon à éviter la formation de cavités et de couches de consistance différente qui empêcheraient l'épuisement intégral par le dissolvant.

On égalise la surface, que l'on recouvre d'une rondelle de drap ou de papier à filtrer bien ajustée dont on assure la fixité par addition d'une légère couche de sable lavé ou de verre concassé, ou mieux encore, par apposition d'un diaphragme en fer blanc percé de trous, on ouvre alors le robinet et on verse le liquide.

Quand celui-ci commence à s'écouler à la partie inférieure tout en recouvrant la surface de la poudre d'une couche de 2 à 3 cent., on ferme le robinet, on met le couvercle et on laisse macérer pendant un temps qui varie de 1 à 4 jours, suivant les poudres employées.

Alors la percolation proprement dite commence seulement.

On laisse s'écouler le liquide goutte à goutte en ayant soin d'ajouter du dissolvant, de façon à maintenir constamment son niveau au-dessus de la poudre.

Pour cela, il existe un petit dispositif, très simple : on met le dissolvant à employer dans un flacon, on adapte ce flacon au bouchon percé de 2 trous portant 2 tubes dont l'un va jusqu'au fond du flacon et l'autre s'arrête au bouchon. A l'extérieur, les tubes sont d'égale longueur, et celui qui ne plonge pas dans le flacon se termine en biseau.

On retourne ce flacon sur le percolateur et quand le liquide baisse, il retourne une certaine quantité venant du flacon, si bien que le niveau est toujours constant jusqu'à la fin de la lixiviation.

L'écoulement doit être lent, tout en variant suivant les cas. Il doit dépendre de la quantité de poudre traitée. Généralement on doit le régler de telle sorte que le poids du liquide écoulé en 24 heures égale environ une fois et demie le poids de la poudre lixiviée.

Dans certains cas, pour les teintures par exemple, on lixivie jusqu'à ce qu'on obtienne une quantité déterminée de colature; dans d'autres cas, jusqu'à épuisement complet, ou plutôt jusqu'à ce que le dissolvant n'entraîne plus que des proportions insignifiantes de substances solubles; ce cas a lieu pour les extraits fluides, et généralement 10 parties de dissolvant sont nécessaires et suffisantes.

La température à laquelle se fait la lixiviation doit être comprise entre $+ 13^{\circ}$ et $+ 20^{\circ}$.

La lixiviation a pris enfin, dans le Codex 1908, la place qui lui était due et qu'elle occupait depuis longtemps dans les autres Pharmacopées.

1° Dans les teintures héroïques; pour se conformer aux décisions de la Conférence de Bruxelles, en 1902, les teintures se font par lixiviation, en recueillant pour 100 gr. de produit, pour 1.000 gr. de colature.

La teinture de quinquina se prépare également par lixiviation et l'on a vu qu'il devrait en être de même pour la teinture de gentiane.

2° Les extraits :

a) Tous les extraits fluides.

b) Tous les extraits alcooliques préparés avec l'alcool à 60° et l'alcool à 70° .

c) Les deux extraits éthers : cubèbe et fougère mâle.

3° En outre, pour la préparation du sirop de quinquina, on emploie la lixiviation pour épuiser les poudres de quinquina par l'alcool et l'eau.

4° Préparation du miel rosat.

5° Préparation du tanin officinøl.

6° Résine de jalap et de podophylle.

7° Sulfate de pelletièrene.

En résumé, la lixiviation s'étend donc à la préparation d'un très grand nombre d'extraits du Codex 1908 et elle constitue une méthode de choix bien supérieure aux procédés employés antérieurement.

Ce mode de solution permet d'épuiser les drogues avec le minimum de liquide et dans le moins de temps. Cependant il faut au moins 8 à 10 jours pour lixivier une poudre et 12 à 13 jours pour la préparation totale d'un extrait, ce qui est considérable.

Il serait très intéressant de pouvoir gagner du temps au cours de ces opérations sans diminuer la valeur et l'activité du produit obtenu. C'est à cette étude que s'est attaché le Docteur Robert HATCHER et nous donnons dans les pages suivantes l'exposé de ses expériences faites sur trois plantes : la noix vomique, l'aconit et le strophantus, les résultats qu'il a obtenus et les conclusions qu'il apporte. Ces travaux ont été réalisés par le Dr HATCHER, il y a seulement quelques années, avec le concours de Miss Anna LITCHMAN, et ils sont parvenus à réduire à 2 ou 3 jours seulement le temps de la lixiviation dans la préparation des trois drogues soumises à leurs essais.

CHAPITRE III.

De l'économie de temps au cours de la percolation ⁽¹⁾

La Pharmacopée (américaine) indique que lorsqu'une teinture officinale doit être faite par percolation, la drogue humectée doit être laissée en repos pendant 6 heures avant d'être pressée dans le percolateur et que quand le liquide commence à s'écouler goutte à goutte par l'orifice inférieur du percolateur, on doit mettre la drogue à macérer pendant 20 heures avant qu'on puisse continuer la lixiviation.

Il est préférable d'une part que la drogue humide ne reste pas plus longtemps qu'il est nécessaire pour que le liquide pénètre à l'intérieur des cellules avant d'être pressée dans le percolateur, et, d'autre part, que la macération ne se continue ensuite que ce qui est nécessaire à l'extraction des principes actifs ; autrement on perd du temps et on gaspille de l'alcool par évaporation. En outre, plus le temps employé à la fabrication des teintures est long, plus l'envahissement en appareils et l'espace de terrains occupés sont grands pour un nombre donné d'opérations quand celles-ci sont suffisamment nombreuses pour demander que plusieurs soient conduites simultanément. Ceci est un sujet important pour les grandes drogueries pharmaceutiques.

(1) R. HATCHER Economy of Time in percolation (*Am. Journ. Pharm.*, 3-1921, p. 534.

Il est probable que la période de 6 heures pendant laquelle la poudre humectée attend avant d'être pressée dans le percolateur suffit au liquide pour pénétrer à l'intérieur des cellules de la drogue ; si cela n'est pas le cas, on détermine ce qu'il faut par expérience et on emploiera une quantité plus grande de dissolvant pour humecter la poudre ou alors il faudra laisser le dissolvant et la poudre plus longtemps en contact avant de les introduire dans le percolateur.

On a opéré successivement sur 100 gr. de poudre de noix vomique, de strophantus et d'aconit au cours des expériences destinées à montrer s'il est nécessaire de faire macérer la poudre après que le liquide commence à s'écouler du percolateur dans la préparation des teintures officinales de ces drogues

On avait procédé à la préparation de la noix vomique (sans cette période de macération) jusqu'à ce que 1.000 cm³ de colature faible soient obtenus et le marc était ensuite lixivié avec une partie du même dissolvant jusqu'à ce que 500 cm³ de colature faible soient obtenus, L'activité de la teinture et celle de la teinture faible furent ensuite déterminées au moyen d'expériences biologiques sur les grenouilles.

La façon d'opérer qui suit (en résumé) montre que la teinture représente l'activité presque complète de la drogue et que l'activité de la colature faible était égale à environ 1 % de celle de la teinture.

Protocole (Résumé).

Noix vomique.

100 gr. de noix vomique en poudre n° 60 étaient humectés avec un dissolvant consistant en un mélange de 3

volumes d'alcool et un volume d'eau ; la drogue humide était transportée dans un percolateur et laissée en repos 3 heures (au lieu de 6 comme l'indique la Pharmacopée). Après l'avoir fermement pressée, le dissolvant était ajouté et on pouvait poursuivre la lixiviation aussitôt, jusqu'à ce qu'un total de 1.000 cm³ ait été obtenu, dans une période de 44 heures. La lixiviation du marc était continuée jusqu'à ce qu'on ait obtenu 500 cm³ de colature faible.

L'activité de la teinture et celle de la colature faible étaient évaluées en déterminant les quantités nécessaires pour tuer un poids donné de grenouilles, après injection dans le sac lymphatique. Les témoins montrèrent que 1.000 cm³ de la teinture seraient suffisants pour tuer environ 400 kgr. de grenouilles et que les 500 cm³ de colature faible suffirait à en tuer 2 kgr. environ. Ceci montre que l'activité de la colature faible était égale à moins de 1 % de celle de la teinture. (Les grenouilles demandent généralement environ 5 cm³ de sulfate de strychnine par kgr. pour provoquer la mort, quand le poison est injecté dans le sac lymphatique en solution contenant une partie de poison pour 1.000 de solution, normale de sel. Certains lots de grenouilles montrent des résultats tout-à-fait concordants, tandis que d'autres montrent des différences individuelles plus grandes. Les résultats dans cette expérience ne furent pas exactement uniformes, mais la concordance était suffisamment étroite pour l'objet de ces investigations).

Les résultats de cette expérience montrent qu'il n'est pas nécessaire de faire macérer la noix vomique après que le liquide commence à s'écouler du percolateur afin d'assurer la pénétration pratiquement complète de la drogue quand on fait de la teinture officinale, pourvu que la poudre humide ait été au repos plusieurs heures avant d'être pres-

sée dans le percolateur. Il paraît intéressant de comparer l'activité de la première portion de teinture et celle des teintures finales faites exactement de la façon décrite, avec l'activité de la colature faible. C'est pourquoi le procédé a été modifié dans la préparation des teintures de strophantus et d'aconit. Une première portion de 250 cm³ de la teinture de chacune des drogues était mise de côté et on pouvait continuer la lixiviation jusqu'à ce que 750 cm³ de teinture additionnelle soient obtenus dans chaque cas. Ensuite le marc était lixivié avec une nouvelle quantité de dissolvant officinal et cette teinture faible mise de côté. L'activité de chacune des différentes parties de teinture était ensuite déterminée au moyen d'expérimentations biologiques sur les chats.

Voici en résumé la méthode employée avec les deux drogues suivantes :

Strophantus.

100 gr. de poudre de Strophantus n° 60 furent introduits dans un percolateur et lixiviés avec de l'éther de pétrole purifié pour enlever les substances grasses. La poudre dégraissée (pesant 74 gr.) fut ensuite humectée avec de l'alcool et laissée en repos 2 heures (au lieu de 6). Ce temps écoulé, la poudre était fermement tassée dans un lixiviateur conique.

L'alcool est ajouté et la percolation est commencée aussitôt. La première portion de 250 cm³ de teinture fut obtenue en 21 heures environ et la deuxième portion de 750 cm³ dans la période suivante de 29 heures. La lixiviation du marc est continuée jusqu'à ce que 250 cm³ de colature faible soient obtenus. L'activité des différentes portions fut déterminée par la méthode décrite par HATCHER et BRODY (*Ame-*

rican Journal of Pharmacy. vol. 82, p. 360). L'activité de la première portion de 250 cm³ égalait environ 17.780 unités de chats (cette quantité suffirait à tuer 17.780 kgr. de chats par injection intraveineuse). L'activité de la 2^e portion de 750 cm³ égalait environ celle de la première portion de 250 cm³, et les 250 cm³ recueillis finalement ne renfermaient que 926 unités. (L'activité totale des première et deuxième portions mélangées étant environ de 35.000 unités de chats).

Ces résultats indiquent que la première portion de seulement 250 cm³ contient environ la moitié du total des principes actifs de la graine et que la deuxième portion de 750 cm³ contient plutôt moins que la moitié et que les 250 cm³ de teinture faible contiennent environ 2,5 % de la moitié des principes actifs.

Aconit.

100 gr. de poudre d'aconit (environ n°80) furent mélangés avec le liquide lixiviant consistant en un mélange de 3 volumes d'eau et 7 volumes d'alcool, et mis à macérer pendant une période de deux heures, après qu'il fut pressé dans le percolateur, mais la percolation se poursuivit trop lentement et on dut avoir recours à l'aspiration.

250 cm³ de teinture furent obtenus en 13 heures; les derniers 64 cm³ de ces 250 cm³ furent recueillis en 31 minutes et cette portion fut mise de côté. La lixiviation fut continuée et la 2^e partie mesurant 750 cm³ fut obtenue dans la période suivante d'environ 22 heures.

Du lixiviant fut ajouté au marc et 250 cm³ de teinture faible furent obtenus.

L'activité des différentes parties de teinture fut estimée en déterminant la quantité requise par injection intravei-

neuse pour tuer un poids donné de chats. Les témoins montrent que la 1^{re} partie de 250 cm³ suffirait à tuer environ 2.000 kg. de chats, que la 2^e de 750 cm³ suffirait à tuer environ 300 kg. et que la teinture faible tuerait seulement 20 kg., soit moins de 1 0/0 du total de la 1^{re} et 2^e portion.

DISCUSSION.

Les résultats obtenus avec les teintures de noix vomique et d'aconit, parlent pour eux et ne nécessitent pas une discussion détaillée. Mais il est intéressant d'observer que la première portion de 250 cm³ de teinture obtenue avec l'aconit dans une période de 15 heures, sans macération préalable, en dehors de celle de 2 heures durant laquelle la drogue humectée est mise de côté au repos, avant d'être pressée dans le percolateur, était environ 16 fois plus active qu'un égal volume de la dernière portion de 750 cm³ obtenu par lixiviation pendant une période de 22 heures.

On peut être disposé à présenter l'argument suivant : l'échec pour épuiser complètement la poudre de *Strophantus* apporte la preuve de la nécessité de la macération préalable indiquée dans la Pharmacopée.

Contre cet argument est le fait qu'un volume donné de la première portion de teinture était environ 3 fois aussi actif qu'un égal volume de la 2^e portion. L'explication de cet échec pour épuiser complètement la drogue dans ce cas, doit être recherchée dans les propriétés physiques de la drogue et ses principes actifs.

Les cellules des drogues végétales offrent une surface d'aération étendue qui, en vertu de leur capacité d'absorption, retiennent beaucoup de traces de principes actifs

avec une extraordinaire ténacité et dans tels cas, l'épuisement de la drogue dépend des caractères du solvant et du volume employé à un degré beaucoup plus élevé que la durée de la période de contact du solvant avec la drogue.

La preuve à l'appui de ceci est apportée par les résultats de cette expérience transportée au dehors de ce laboratoire, il y a quelques années : 100 gr. de poudre de digitale furent lixiviés avec 10 litres de solvant indiqué par la Pharmacopée des Etats-Unis, pendant une période d'environ 3 mois, avec des périodes de macération. La dernière portion d'environ 3.000 cm³ de teinture représentait l'activité d'environ 2 grs. de poudre.

Il est difficile de comprendre quel avantage résulte de la macération de la drogue pendant une période de 24 heures après que la teinture commence à s'écouler du percolateur, alors que le solvant a pénétré entièrement à l'intérieur des cellules de la drogue soumise à l'expérimentation et sérieusement pressée dans le percolateur. Plus le pourcentage des principes actifs de la drogue est élevé, plus ils passeront rapidement en solution dans le solvant jusqu'à saturation, et inversement plus le pourcentage sera bas, moins les principes actifs passeront vite.

De ceci il résulte que, si la macération est exigible à un moment quelconque (après la période préliminaire, avant de tasser la drogue dans le percolateur) ce sera plutôt vers la fin de la percolation quand la poudre est presque épuisée.

Si la percolation n'est pas trop rapide, la drogue sera pratiquement complètement épuisée par un solvant approprié sans cette période de macération.

RÉSUMÉ.

Les teintures d'aconit, de noix vomique et de strophanthus furent préparées sans macération de la drogue, après que le liquide commence à s'écouler du percolateur.

Les teintures préparées de cette façon représentaient l'activité presque totale de la drogue.

La première portion de teinture est beaucoup plus active que la dernière portion. La première portion de la teinture d'aconit était au moins 16 fois plus active que la dernière portion.

L'absorption par les cellules de la drogue joue un rôle variable dans l'épuisement des drogues, certains principes actifs étant retenus avec la plus grande ténacité. La force de rétention avec laquelle les principes actifs sont retenus en raison de l'absorption, dépend plus du solvant employé que de la longueur du temps durant lequel le liquide est en contact avec la drogue, au-delà de ce qui est recommandé pour une lixiviation lente ordinaire.

La macération de la drogue pendant une période de 24 heures après que le liquide commence à s'écouler du percolateur et avant que la lixiviation ne soit commencée, n'est pas nécessaire et il en résulte une perte de temps dans la fabrication des teintures. Des expériences biologiques furent faites pour déterminer l'activité des différentes portions de teintures.

CHAPITRE IV.

Nouveau procédé de lixiviation.

Il ressort nettement de l'examen des expériences relatées dans l'article précédent, qu'il est inutile de faire macérer pendant 24 ou 48 heures, une drogue avant de procéder à la lixiviation. Les conclusions de M. HATCHER sont formelles sur ce point et les expériences biologiques faites pour déterminer l'activité des différentes portions de teinture sont probantes.

Les teintures préparées par le procédé de M. HATCHER, en 2 ou 3 jours, représenteraient donc presque complètement l'activité de la drogue ; la dissolution des principes actifs se ferait ainsi beaucoup plus vite qu'on ne le croit généralement. Mais, si le D^r HATCHER conclut formellement à l'inutilité de cette macération préalable de 24 ou 48 heures, il n'insiste pas sur le fait que l'on peut lixivier beaucoup plus rapidement et pourtant la durée des lixiviations a été de 2 ou 3 jours au lieu de 6 jours, ce qui est déjà un gain appréciable.

Il nous a semblé que ce travail d'un intérêt pratique évident pouvait être complété.

D'une part, on peut se demander s'il ne serait pas pos-

sible de gagner encore plus de temps en effectuant plus rapidement la lixiviation. D'autre part, une étude comparative portant sur le dosage des principes actifs dans la matière première et sur le dosage des mêmes principes actifs existant dans une teinture préparée par le procédé du Codex et dans une teinture préparée par le nouveau procédé de lixiviation, permettrait de mieux juger de la valeur de ce nouveau procédé. Il est possible, en effet, que ce soit à cause de l'absence d'études comparatives que l'on n'a pas accordé au travail de M. HATCHER toute l'attention qu'il méritait et qu'il a passé en France, pour ainsi dire, inaperçu.

C'est ce travail, comprenant la durée de la lixiviation et les études comparatives, que nous nous sommes proposé.

Nous avons procédé sur un certain nombre de drogues choisies parmi les plus importantes dans la Pharmacopée, et celles dans lesquelles le dosage des principes actifs pouvait être fait avec plus de précision. Ce sont : l'ipéca, l'aconit, l'hydrastis, le quinquina jaune, le quinquina rouge et la noix vomique, et le travail a été effectué sur chacune de ces drogues en suivant le plan exposé ci-dessus.

Pour ces drogues, nous avons suivi le protocole général d'expériences ci-après :

1° Les drogues ont été réunies en quantité suffisante, de façon que le même lot suffise à toutes les préparations.

2° Après avoir effectué le dosage des principes actifs, on a préparé une teinture par l'alcool bouillant afin de reconnaître si la totalité des principes actifs passait ainsi en solution dans l'alcool. On a fait bouillir au B.-M. à reflux, pendant 1 heure, 25 gr. de poudre avec quantité suffisante d'alcool pour obtenir 250 gr. de teinture. On a laissé refroidir et on a filtré après un repos de 24 heures.

3° On a ensuite effectué, pour chacune des drogues, les préparations correspondantes inscrites au Codex et variables suivant la drogue examinée.

Pour l'ipéca, l'aconit, le quinquina rouge, on a préparé :

a) Une teinture suivant le procédé, du Codex 1908 (durée 8 jours) (nous avons décrit ce procédé).

b) Une teinture suivant un nouveau procédé qui est le procédé de HATCHER, dans lequel la durée de la percolation est réduite à 24 heures seulement. Voici ce procédé :

On a mélangé 100 gr. de poudre avec 50 gr. d'alcool à 70° (pour l'ipéca, la noix vomique et l'aconit) et à 60° (pour le quinquina rouge, le quinquina jaune et l'hydrastis) et on a laissé en vase clos pendant 2 heures. Ce temps écoulé, on a versé l'alcool sur la poudre humide tassée dans un percolateur. Lorsque les premières gouttes ont commencé à s'écouler par l'orifice inférieur, on a réglé l'écoulement de façon à obtenir 1.000 gr. de teinture en 24 heures.

Pour l'ipéca, l'aconit, l'hydrastis, le quinquina jaune et la noix vomique, on a préparé :

a) Un extrait suivant le procédé de lixiviation du Codex 1908 (durée 4 jours de lixiviation).

b) Un extrait suivant les indications du Codex, sauf pour la préparation de la colature, pour laquelle nous avons appliqué le procédé de lixiviation que nous venons de décrire.

Pour l'hydrastis et le quinquina rouge, on a préparé :

a) Un extrait fluide suivant le procédé du Codex 1908 (hydrastis), et le supplément 1920 (quinquina).

b) Un extrait fluide suivant les indications du Codex, sauf pour la préparation de la colature, pour laquelle nous avons employé le procédé de lixiviation déjà décrit.

Enfin, pour le quinquina rouge, on a préparé :

a) Un sirop suivant le procédé du Codex 1908.

b) Un sirop suivant les indications du Codex sauf pour la préparation de la colature.

Dans les chapitres suivants, nous donnons l'exposé détaillé des essais réalisés sur les drogues énumérées précédemment.

CHAPITRE V.

Racine d'ipéca ⁽¹⁾.

On a déterminé tout d'abord la teneur en eau et la richesse en alcaloïdes de la poudre préparée suivant les prescriptions du Codex. Pour le dosage des alcaloïdes, on a suivi le procédé du Codex. La poudre renfermait 15,58 % d'eau.

Privée d'eau, elle contenait 3 gr.,20 d'alcaloïdes pour 100 grammes. La poudre qui a servi à préparer les teintures et les extraits renfermait donc 2 gr.,71 d'alcaloïdes pour 100 grammes.

Avec cette poudre, nous avons préparé, suivant le protocole indiqué page 31, une teinture à chaud, une teinture et un extrait du Codex de 1908, une teinture et un extrait suivant le nouveau procédé de lixiviation.

On a déterminé, sur les trois teintures et sur les deux colatures, le résidu sec et la teneur en alcaloïdes totaux. On a dosé les alcaloïdes existant dans les deux extraits.

Les résultats ont été les suivants :

(1) M. BRIDEL et Mlle G. BAREL. — *Journ. Pharm. Chim.*, 8^e série, 1, 1925, p. 49.

	A chaud	Teintures.	
		Procédé du Codex	Nouveau procédé
Résidu sec pour 100 grammes	1,60	2,27	2,30
Alcaloïdes pour 100 grammes.	0,29	0,27	0,27

Remarquons que la teinture à chaud fournit moins de résidu sec que les deux autres, mais qu'elle contient néanmoins la totalité des alcaloïdes existant dans la poudre.

Les deux autres teintures sont en tous points comparables : la teneur en alcaloïdes est identique et elle représente très sensiblement la teneur en alcaloïdes de la poudre (0,271). Le résidu sec de la teinture obtenue par le nouveau procédé est très légèrement supérieur à celui de la teinture du Codex.

Le nouveau procédé de lixiviation permet donc d'obtenir une teinture d'ipéca identique à celle du Codex.

	Extraits.	
	Procédé du Codex.	Nouveau procédé.
	gr.	gr.
Poids de la colature obtenue (200 gr. de poudre).....	1.153 »	1.128 »
Résidu sec pour 100 gr. de colature.....	2,60	2,47
Alcaloïdes pour 100 gr. de colature.....	0,26	0,27
Extrait ferme préparé avec 100 gr. de colature.....	2,30	2,26
Alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait ferme.	9,30	9,60

La colature obtenue par le procédé du Codex renferme un peu plus de résidu sec que la colature obtenue par le nouveau procédé 2,60 % et 2,47 %, mais elle renferme un peu moins d'alcaloïdes : 0,26 % et 0,27 %. Ni l'une ni

l'autre ne renferment d'ailleurs la totalité des alcaloïdes de la poudre employée : 200 gr. de poudre renferment 5 gr.,42 d'alcaloïdes alors que les 1.153 gr. de colature n'en contiennent que 2,9978 et les 1.128 gr. de l'autre colature 3 gr.,0456. Il y a perte également pour le résidu sec qui aurait dû être de 45 gr.,40 pour la colature du Codex et de 46 gr. pour l'autre colature, alors qu'il est respectivement de 29 gr.,978 et de 27 gr.,8616. La perte est importante puisqu'elle représente 44,69 % et 43,80 % d'alcaloïdes, et 33,96 % et 33,43 % de résidu sec.

Puisque l'épuisement de la poudre d'ipéca est complet dans la préparation des teintures avec 10 parties d'alcool, il faudrait donc employer, dans la préparation de l'extrait, également 10 parties d'alcool, et non pas 6 parties comme il est prescrit.

Ce qu'on doit retenir ici, c'est que l'épuisement de la poudre est sensiblement le même dans les deux procédés et que la colature obtenue par le nouveau procédé est même plus riche en alcaloïdes.

Avec les deux colatures, on a préparé un extrait suivant les indications du Codex. La colature préparée par le procédé du Codex a fourni 2,30 % d'extrait ferme et 100 gr. de cet extrait renfermaient 9 gr.,30 d'alcaloïdes. La colature préparée par le nouveau procédé a fourni 2,26 % d'extrait ferme, renfermant pour 100 gr. 9 gr.,60 d'alcaloïdes. Les deux extraits sont donc de même valeur.

Dans la préparation de l'extrait d'ipéca, comme dans celle de la teinture d'ipéca, on peut donc réduire de 7 jours et demi à 24 heures la durée de la lixiviation sans nuire à l'activité du médicament.

Nous croyons devoir faire ici une remarque intéressante. Pour préparer l'extrait avec la colature obtenue par le

procédé du Codex, nous en avons évaporé 953 gr. qui renfermaient 24 gr.,778 de résidu sec et 2 gr.,4778 d'alcaloïdes. Or, nous avons obtenu seulement 22 gr. d'extrait ferme ne contenant que 2 gr.,046 d'alcaloïdes. La perte en alcaloïdes est de 17,42 %.

928 gr. de colature obtenue par le nouveau procédé renfermaient 22 gr.,9217 de résidu sec, et 2 gr.,5056 d'alcaloïdes, ils ont fourni 21 grs d'extrait ferme ne contenant que 2 grs,0160 d'alcaloïdes, soit une perte en alcaloïdes s'élevant à 19,52 %.

Ces pertes importantes, aussi bien en extrait qu'en alcaloïdes, proviennent de la façon dont on doit conduire l'évaporation des colatures si on veut se conformer aux prescriptions du Codex : la filtration du liquide aqueux après distillation de l'alcool élimine une certaine quantité de produits insolubles dans l'eau : résines, graisses, etc..., qui entraînent des alcaloïdes. Peut-être serait-il préférable de supprimer la filtration comme cela est prescrit maintenant pour l'extrait de cola ?

Il résulte des expériences et des considérations qui précèdent que, pour obtenir dans un extrait d'ipéca la totalité des alcaloïdes de la poudre, deux modifications du Codex s'imposent :

1° Employer non pas 6 parties d'alcool comme le recommande le Codex, mais 10 parties, comme pour la teinture.

2° Après avoir distillé l'alcool de la colature, concentrer le résidu aqueux en extrait ferme sans filtrer.

CHAPITRE VI.

Racine d'Aconit ⁽¹⁾.

Comme pour l'ipéca, on a, tout d'abord, préparé une quantité de poudre d'aconit suffisante pour tous les essais. On a déterminé la teneur en eau de cette poudre, qui en renfermait 6,01 %. On a dosé ensuite les alcaloïdes de la façon suivante :

A 20 gr. de poudre non séchée, on a ajouté 20 cm³ d'acide azotique au dixième et 80 cm³ d'eau. On a laissé en contact 24 heures en agitant de temps en temps et on a filtré. Le dosage a été effectué sur 35 cm³ de filtrat, correspondant à 7 gr. de poudre, en suivant les indications du Codex figurant à l'extrait d'aconit, mais en utilisant les modifications proposées par MM. ASTRUC, CANALS et BORDIER, qui consistent essentiellement dans un épuisement prolongé de la solution des alcaloïdes, alcalinisée par l'ammoniaque, avec une quantité d'éther plus forte que ne l'indique le Codex (2). Dans ces conditions, nous avons trouvé à deux reprises, 0 gr.,0700 d'acide silico-tungstique, soit 0 gr.,05551 d'alcaloïdes pour 7 gr. de poudre, ce qui repré-

(1) M. BRIDEL et Mlle G. BAREL. — *Loc. cit.*

(2) Sur le dosage des alcaloïdes dans l'extrait d'aconit (*Journ. Pharm. Chim.* (7), XXV, p. 161, 1922).

sente 0 gr.,793 pour 100 gr. La poudre desséchée renferme donc 0 gr.,820 d'alcaloïdes pour 100 gr.

Avec cette poudre, nous avons préparé, comme avec la poudre d'ipéca et en suivant exactement les mêmes modes opératoires, une teinture à chaud, une teinture et un extrait du Codex de 1908, une teinture et un extrait par le nouveau procédé de lixiviation. Sur ces médicaments, nous avons fait le même dosage.

	TEINTURES		
	A chaud	Procédé du Codex	Nouveau procédé
Résidu sec pour 100 gr.....	3,90	3,35	3,20
Alcaloïdes pour 100 gr.....	0,0753	0,0793	0,0785

La teinture à chaud fournit une proportion de résidu sec supérieure à celle des deux autres teintures. La teneur en alcaloïdes est légèrement inférieure à celle des deux autres. La poudre renfermant 0 gr.,793 d'alcaloïdes pour 100, on peut dire que l'épuisement est total pour l'une ou l'autre de ces teintures, aux erreurs d'expérience près.

La teinture d'aconit du Codex de 1908 devant contenir 0 gr.,50 d'alcaloïdes pour 1.000 gr., en suivant le procédé du Codex, on aura préparé, finalement, 1.586 gr. de teinture, et, suivant le nouveau procédé de lixiviation, 1.750 gr. Ce nouveau procédé s'applique donc également bien à la préparation de la teinture d'aconit.

	EXTRAITS	
	Procédé du Codex	Nouveau procédé
Poids de la colature obtenue (200 gr. de poudre).....	1,168 »	1,158 »
Résidu sec pour 100 gr. de colature..	5,98	6,00
Alcaloïdes pour 100 gr. de colature..	0,1474	0,1390
Extrait mou préparé avec 100 gr. de colature	5,697	5,704
Alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait mou.	1,6653	1,6653

La colature obtenue par le nouveau procédé de lixiviation renferme un peu plus de résidu sec et un peu moins d'alcaloïdes que la colature du Codex, mais les différences sont minimales.

Nous avons vu que les colatures obtenues avec l'ipéca (p. 35) ne contenaient pas la totalité des alcaloïdes de la poudre et qu'il y avait également perte en résidu sec. Si nous faisons ici les mêmes calculs, nous trouvons que 200 gr. de poudre contiennent 1 gr.,586 d'alcaloïdes et que la colature du Codex en renferme 1 gr.,7216 et celle obtenue par le nouveau procédé, 1 gr.,6096. Les chiffres trouvés sont un peu supérieurs à celui qu'on a obtenu avec la poudre.

L'épuisement est donc bien complet, et il suffit pour l'aconit, de 6 parties d'alcool alors que 10 parties sont nécessaires pour l'ipéca.

La colature obtenue par le procédé du Codex a fourni 5 gr.,697 % d'extrait mou et 100 gr. de cet extrait renfermaient 1 gr.,6653 d'alcaloïdes. La colature préparée avec le nouveau procédé a fourni 5 gr.,704 % d'extrait mou dont 100 gr. renfermaient également 1 gr.,6653 d'alcaloïdes. L'extrait officinal d'aconit devant contenir 1 gr. d'alcaloïdes pour 100 gr., après dilution avec de l'extrait de chiendent, on a obtenu, finalement, la même quantité d'extrait avec l'une et l'autre colature.

Le nouveau procédé de lixiviation s'applique donc également bien à la préparation de l'extrait d'aconit.

Nous devons faire ici la même remarque que pour l'extrait d'ipéca au sujet de la perte des alcaloïdes par filtration.

Pour préparer l'extrait avec la colature obtenue par le procédé du Codex, nous en avons évaporé 1,018 gr., qui

renfermaient 60 gr.,8764 de résidu sec et 1 gr.,4530 d'alcaloïdes. Or, nous avons obtenu 58 gr. d'extract mou contenant 0 gr.,9658 d'alcaloïdes. Il est resté dans la partie insoluble dans la liqueur aqueuse et séparée par filtration, une proportion d'alcaloïdes s'élevant à 33,53 %.

1,008 gr. de colature obtenue par le nouveau procédé renfermaient 60 gr.,48 de résidu sec et 1 gr.,4011 d'alcaloïdes. Ils ont fourni 57 gr.,60 d'extract mou contenant 0 gr.,9575 d'alcaloïdes. La perte est ici de 31,66 %

En filtrant la solution extractive après distillation de l'alcool, on a donc perdu sensiblement un tiers des alcaloïdes existant dans la solution alcoolique. La perte est appréciable et il vaudrait mieux, là encore, supprimer la filtration.

CHAPITRE VII.

Rhizôme d'hydrastis.

Comme pour les racines d'ipéca et d'aconit, on a d'abord déterminé la teneur en eau et la richesse en alcaloïdes de la poudre suivant les indications du Codex. La poudre d'hydrastis soumise à l'examen, renfermait 10 gr.,47 d'eau pour 100, et, privée d'eau, elle contenait 3 gr.,32 d'alcaloïdes pour 100, le dosage de ces alcaloïdes ayant été effectué en suivant rigoureusement le procédé prescrit au Codex.

La poudre servant à la préparation de la teinture à chaud et des extraits renfermait donc 2 gr.,97 d'alcaloïdes pour 100 gr.

Avec cette poudre, il a été préparé, suivant le protocole employé déjà précédemment pour l'ipéca et l'aconit, une teinture à chaud, un extrait fluide du Codex de 1908, un extrait mou du Codex 1908, un extrait fluide et un extrait mou suivant le nouveau procédé de lixiviation.

On a déterminé sur la teinture à chaud et les deux colatures la teneur en résidu sec et en alcaloïdes ; on a dosé la quantité d'alcaloïdes existant dans les deux extraits fluides et les deux extraits mous.

Les résultats ont été les suivants :

	Teinture à chaud
Résidu sec pour 100 gr.	2,50
Alcaloïdes pour 100 gr.	0,255

Il faut remarquer que cette teinture ne renferme pas la totalité des alcaloïdes de la poudre.

En effet, si l'épuisement de la poudre, dans la préparation de la teinture à chaud, avait été total, cette colature devrait renfermer 0 gr.,297 pour 100 gr.

La perte en alcaloïdes a été de 14,14 ‰.

	EXTRAITS MOUS	
	Procédé du Codex	Nouveau procédé
Poids de la colature obtenue (150 gr. de poudre).....	833	845
Résidu sec pour 100 gr. de colature.	5,00	4,00
Alcaloïdes pour 100 gr. de colature..	0,55	0,49
Extrait mou préparé avec 100 gr. de colature	5,047	5,24
Alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait mou.	5,05	5,02

La colature obtenue par le procédé du Codex, renferme plus de résidu sec que la colature obtenue par le nouveau procédé : 5 gr. ‰ et 4 gr. ‰ et elle renferme plus d'alcaloïdes, 0gr.,55 ‰ et 0 gr.,49 ‰.

Avec ces deux colatures, on a préparé un extrait suivant les prescriptions du Codex. 733 gr. de colature préparée selon le nouveau procédé du Codex, ont donné 37 gr. d'extrait mou, soit 5 gr.,04 pour 100 et 100 gr. de cet extrait renfermaient 5 gr.,02 d'alcaloïdes.

La colature préparée par le nouveau procédé a fourni 5 gr.,24 pour 100 d'extrait mou, renfermant 5 gr.,02 d'alcaloïdes pour 100 gr. Les deux extraits sont donc exactement de même valeur,

	EXTRAITS FLUIDES	
	Procédé du Codex	Nouveau procédé
Poids de l'extrait fluide obtenu (100 gr. de poudre).....	100	100
Résidu sec pour 100 gr. d'extrait fluide.....	21,80	21,80
Alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait fluide.	1,86	1,86

Les deux extraits fluides préparés suivant le procédé du Codex et suivant le nouveau procédé sont absolument identiques tant par leur teneur en résidu sec, 21,80 pour l'un et l'autre, que par leur richesse en alcaloïdes : 1 gr.,86 pour 100.

Ce qu'il convient donc de retenir de ces expériences c'est qu'ici, comme nous l'avons déjà vu pour les racines d'ipéca et d'aconit, l'épuisement de la poudre est sensiblement le même dans les deux procédés pour la préparation des extraits mous et pour celle des extraits fluides.

Mais, de même que la remarque en a été faite pour l'ipéca et l'aconit, l'épuisement de la poudre dans ces préparations n'est pas total.

Dans la préparation des extraits mous d'hydrastis, si la colature du Codex renferme la totalité des alcaloïdes de la poudre (833 gr. de colature contiennent 4 gr.,60 d'alcaloïdes, la quantité de poudre correspondante, 4 gr.,50), par contre, l'autre colature en renferme seulement 4 gr.,14. Dans ce dernier cas, la perte en alcaloïdes a atteint 8 0/0, ce qui est peu considérable.

Pour préparer l'extrait mou du Codex 1908, on a évaporé 733 gr. de colature donnant 36 gr.,65 de résidu sec et renfermant 4 gr.,06 d'alcaloïdes totaux : on a obtenu seulement 37 gr. d'extrait mou renfermant 1 gr.,86 d'alcaloïdes, soit ici une perte de 54,10 pour 100,

745 gr. de colature préparée suivant le nouveau procédé de lixiviation, donnant 29,90 d'extrait et renfermant 3 gr.,65 d'alcaloïdes, ont donné 39 gr. d'extrait mou renfermant 1 gr.,95 d'alcaloïdes, soit une perte de 46,60 pour 100.

De même, 100 gr. de poudre renfermant 2 gr.,97 d'alcaloïdes, ont donné 100 gr. d'extrait fluide, Codex 1908 et nouveau procédé, renfermant seulement 1 gr.,86 d'alcaloïdes, soit une disparition de 37,37 pour 100.

En résumé, au cours de l'évaporation et de la filtration pour la préparation des divers extraits d'hydrastis, une quantité très importante d'alcaloïdes, quantité dépassant parfois 50 %, est perdue, entraînée dans le dépôt des résines et autres impuretés qui restent sur le filtre.

Aussi, serait-il peut-être intéressant, là encore, de modifier le mode de préparation des extraits d'hydrastis, d'une part, en pratiquant l'épuisement de la drogue avec une quantité plus grande d'alcool, d'autre part, en supprimant la filtration après évaporation.

CHAPITRE VIII.

Ecorce de quinquina jaune.

Comme pour les plantes déjà examinées, une quantité suffisante de poudre d'écorce de quinquina jaune, a été préparée, de façon à satisfaire à tous les essais. La teneur en eau de cette poudre était de 9 gr. pour 100. Les alcaloïdes ont été dosés, non en se conformant à la méthode prescrite au Codex, mais en employant le procédé indiqué par Yvon et qui est le suivant.

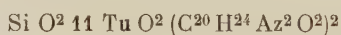
A 1 gr. de poudre fine non séchée, on a ajouté 10 cm³ d'acide chlorhydrique au dixième et une quantité d'eau distillée suffisante pour porter le volume total à 100 cm³. Après avoir laissé en contact 24 heures en agitant fréquemment, on a filtré le mélange. Le dosage a été effectué sur 20 cm³ de liquide filtré correspondant à 0 gr.,20 de poudre. A ces 20 cm³ de liquide introduits dans une ampoule à décantation, on a ajouté 1 cm³ de lessive de soude, 50 cm³ d'éther et agité énergiquement à deux reprises différentes.

Après séparation bien nette de la couche éthérée, ce qui demande quelques minutes seulement, on soutire la partie aqueuse sous jacente, et on lave la solution éthérée d'alcaloïdes, jusqu'à ce que l'eau de lavage soit tout à fait incolore. A ce moment, on ajoute à la solution des alcaloïdes

dans l'éther, 10 cm³ d'acide chlorhydrique au centième et on agite le mélange par une centaine de secousses. Après repos, on décante le soluté acide renfermant les alcaloïdes.

Cet épuisement est renouvelé deux fois dans les mêmes conditions, les solutés acides sont remis dans un vase à saturation avec les eaux de lavage et portés au bain-marie bouillant. Quand toute trace d'éther a disparu, on ajoute à la solution acide d'alcaloïdes, un excès de solution d'acide silico-tungstique à 5 %, soit 20 cm³. Au bout de quelques instants, le précipité se rassemble au fond du vase en flocons jaunes verdâtres ; il suffit alors, comme le Codex l'indique dans le dosage des alcaloïdes de l'aconit de recueillir ce précipité sur un filtre BERZÉLIUS, de le laver et de le calciner.

Les alcaloïdes du quinquina forment avec l'acide silico-tungstique une combinaison dont la formule est la suivante :



Et, en suivant le procédé décrit ci-dessus, ce sont les alcaloïdes totaux qui sont dosés par cette méthode.

D'après Yvon, après avoir déterminé le poids d'acide silico-tungstique, après calcination de la combinaison alcaloïdique, il suffit de multiplier ce poids par le coefficient 0,2278 pour connaître la quantité d'alcaloïdes fixée sur l'acide silico-tungstique, c'est-à-dire renfermée dans la prise d'essai.

Dans ces conditions, nous avons trouvé, après avoir effectué deux dosages, 0,14 et 0,145 d'acide silico-tungstique, soit 0,0319 et 0,03303 d'alcaloïdes pour 1 gr. de poudre, ce qui représente 31 gr.,90 et 33 gr.,03 pour 100 gr. La poudre séchée renferme donc 35,16 d'alcaloïdes pour 100.

Avec cette poudre, nous avons préparé, en suivant toujours le même mode opératoire, une teinture à chaud au dixième, un extrait sec du Codex de 1908 avec les modifications apportées au supplément de 1920 et un extrait sec par le nouveau procédé de lixiviation. Sur ces préparations, les alcaloïdes ont été dosés, toujours en suivant le procédé d'Yvon, utilisé pour la poudre.

La teinture à chaud fournissait 2 gr.,65 de résidu sec pour 100 gr. et renfermait 2 gr.,28 $\%$ d'alcaloïdes ; on remarquera que si dans cette préparation l'épuisement avait été total, la colature aurait renfermé 3,20 d'alcaloïdes pour 100.

Au cours de l'épuisement, la perte a donc été de 29 $\%$.

	EXTRAITS	
	Procédé du Codex	Nouveau procédé
Poids de la colature obtenue (200 gr. de poudre).....	880	885
Résidu sec pour 100 gr. de colature.	3,27	3,30
Alcaloïdes pour 100 gr. de colature..	0,455	0,455
Extrait préparé avec 100 gr. de colature.....	3,20	3,20
Alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait sec.	11,959	12,52

La colature obtenue par le nouveau procédé de lixiviation renferme un peu plus de résidu sec que la colature du Codex, mais cette différence est minime et la teneur en alcaloïdes de ces deux colatures est absolument identique.

Du reste ni l'une ni l'autre de ces colatures ne renferment la totalité des alcaloïdes de la poudre.

Nous savons que 200 gr. de poudre contiennent 6 gr.,40 d'alcaloïdes. Or la colature du Codex en renferme 4 gr.,004; celle obtenue par le procédé 4 gr.,026, la perte en alcaloïdes au cours de la préparation a donc été de 37,50 pour 100.

La colature obtenue par le procédé du Codex a fourni 3 gr.,20 d'extrait sec pour 100 et 100 gr. de cet extrait renferment 11 gr.,259 d'alcaloïdes totaux. La colature obtenue par le nouveau procédé a donné également 3 gr.,20 pour 100 d'extrait sec, mais renfermait 12 gr.,52 pour 100 d'alcaloïdes, c'est-à-dire une proportion légèrement supérieure à la colature du Codex.

La différence est peu sensible, et on doit considérer les extraits obtenus par les deux procédés comme sensiblement de même valeur.

Le nouveau procédé de lixiviation s'applique donc parfaitement aux préparations de quinquina.

Il y a lieu de calculer si, de même qu'au cours de la préparation des extraits d'ipéca, d'aconit et d'hydrastis, la filtration entraîne une proportion notable d'alcaloïdes dans les parties insolubles, résineuses ou autres, restant sur le filtre.

Pour préparer l'extrait avec la colature du Codex, nous avons évaporé 780 gr. de colature donnant 25 gr.,50 de résidu sec et renfermant 3 gr.,549 d'alcaloïdes totaux. Or, nous avons obtenu 25 gr. d'extrait sec renfermant 2 gr.,987 d'alcaloïdes.

Il est resté dans la partie insoluble séparée par filtration une proportion d'alcaloïdes s'élevant à 15,77 pour 100.

De même, pour préparer l'extrait sec avec la colature du nouveau procédé, nous avons évaporé 780 gr. de colature donnant 25 gr.,74 de résidu sec et renfermant 3 gr.,549 d'alcaloïdes ; ils nous ont donné 26 gr. d'extrait sec renfermant 3 gr.,43 d'alcaloïdes.

La perte est ici de 11,83 pour 100.

Dans les préparations de quinquina jaune, les mêmes remarques que nous avons déjà faites pour l'ipéca, l'aconit et l'hydrastis, sont donc à faire.

Il y aurait ainsi lieu d'une part d'augmenter la proportion d'alcool de façon à obtenir un épuisement total de la poudre, d'autre part de supprimer dans la préparation des extraits la filtration du liquide aqueux après distillation, filtration qui élimine certains produits insolubles entraînant avec eux une forte proportion d'alcaloïdes.

CHAPITRE IX.

Ecorce de quinquina rouge.

Après avoir préparé une quantité de poudre d'écorce de quinquina rouge, suffisante pour tous les essais, on a déterminé que la teneur en eau de la poudre examinée était de 8 gr.,04 pour 100.

Pour le dosage des alcaloïdes, on a suivi le procédé d'Yvon déjà employé dans le dosage des alcaloïdes de quinquina jaune. La poudre en renfermait 3 gr.,48 d'alcaloïdes pour 100 et privé d'eau 3 gr.,78 pour 100.

Avec la poudre non séchée, on a préparé toujours suivant le même protocole : une teinture à chaud, une teinture du Codex 1908, un sirop de Codex 1908, un extrait fluide du supplément du Codex 1920 : une teinture, un sirop et un extrait fluide suivant le nouveau procédé de lixiviation.

Sur les trois teintures on a déterminé la proportion du résidu sec et la teneur en alcaloïdes :

Les résultats sont les suivants :

Teintures :

	A chaud.	Procédé du Codex	Nouveau.
	—	—	—
Résidu sec pour 100 gr.	3,80	2,90	3,00
Alcaloïdes pour 100 gr.	0,5315	0,4935	0,4935

La teinture à chaud fournit sensiblement plus de résidu sec que les deux autres et sa teneur en alcaloïdes est un peu supérieure. Cependant elle ne renferme pas la totalité des alcaloïdes de la poudre : si, en effet, l'épuisement avait été total, le pourcentage en alcaloïdes aurait été 0,696 au lieu de 0,5315 ; la perte a donc été de 23,70 pour 100.

Les deux autres teintures sont en tous points comparables ; la teinture du nouveau procédé donne un poids de résidu sec à peine supérieur à la teinture du Codex 1908 : La teneur en alcaloïdes, qui est identique, ne représente pas, non plus que la teinture à chaud, la totalité des alcaloïdes et ici la perte s'élève à 29,10 pour 100.

Extraits fluides :

	Supplément 1920	Nouveau procédé
	—	—
	gr.	gr.
Résidu sec pour 100 gr. d'extrait		
fluide.....	9,80	10,15
Alcaloïdes pour 100 gr. d'extrait		
fluide	0,973	0,973

Là encore le nouveau procédé de lixiviation s'applique fort bien : les deux extraits fluides ont sensiblement même proportion du résidu sec et exactement même teneur en alcaloïdes. Cette teneur en alcaloïdes est d'ailleurs extrêmement faible.

100 gr. de poudre de quinquina renfermant 3 gr.,48 d'alcaloïdes ont donné 100 gr. d'extrait fluide renfermant seulement 0 gr.,973 d'alcaloïdes ; la perte est de 72,10 pour 100 des alcaloïdes. Cette perte s'explique sans doute par l'abondance des résines qui se précipitent après distillation de l'alcool en entraînant une proportion considérable d'alcaloïdes.

Sirops.— On a préparé avec 100 gr. de poudre 1.500 gr. de colature pour sirop, par lixiviation avec 1.000 gr. d'alcool à 30° et q. s. d'eau distillée.

	Codex 1908.	Nouveau procédé.
	gr.	gr.
Résidu sec pour 100 gr. de colature.	1,10	1,12
Alcaloïdes pour 100 gr. de colature..	0,136	0,136

Les deux colatures pour sirop obtenues, préparées suivant le Codex de 1908 et le nouveau procédé sont identiques : elles donnent la même quantité de résidu sec et renferment la même proportion d'alcaloïdes.

Le quinquina rouge ne fait par conséquent pas exception parmi les drogues précédemment étudiées et le nouveau procédé de lixiviation s'y applique parfaitement.

Mais, ici encore, les colatures ne renferment pas la totalité des alcaloïdes de la poudre.

100 gr. de poudre renfermant 3 gr.,48 d'alcaloïdes ont donné 1.500 gr. de colature renfermant 2 gr.,04 d'alcaloïdes. Au cours de ces préparations, la proportion d'alcaloïdes perdue a été de 41,37 pour 100.

CHAPITRE X.

Noix vomique.

La teneur en eau de la poudre de noix vomique soumise à l'examen était de 11 gr.,65 $\frac{0}{100}$. Sa teneur en alcaloïdes, qui a été déterminée en se conformant strictement au Codex, était de 1 gr.,925 pour 100 de poudre non desséchée, soit 2 gr.,203 pour 100 de poudre sèche.

Avec la poudre demi-fine, il a été préparé une teinture à chaud, un extrait du Codex de 1908 et un extrait suivant le nouveau procédé.

La teinture à chaud faite au dixième avec de l'alcool à 70° donnait 1 gr.,35 pour 100 de résidu sec et renfermait 0,171 pour 100 d'alcaloïdes. L'épuisement de la drogue au cours de l'épuisement à chaud n'a donc pas été complet et il y a eu perte de 10,90 pour 100 d'alcaloïdes : cette perte moins sensible que pour certaines poudres de plantes soumises précédemment aux expérimentations est cependant notable.

	Extraits.	
	Codex 1908	Nouveau procédé.
	gr.	gr.
Poids de l'extrait obtenu avec		
250 gr. de poudre.....	27,00	27,00
Alcaloïdes pour 100 grammes		
d'extrait.....	14,56	11,648

Le poids d'extrait obtenu dans les deux cas est le même. Par contre l'extrait préparé suivant le Codex 1908, renferme 14 gr.,56 pour 100 alcaloïdes (dosés en suivant rigoureusement les prescriptions du Codex) celui du nouveau procédé 11 gr.,648 seulement, soit une différence de 20,05 pour 100, différence très notable.

Il faut remarquer toutefois que l'extrait de noix vomique préparé suivant le Codex de 1908 ne renferme pas la totalité des alcaloïdes de la poudre ; 250 gr. de poudre renfermant 4 gr.,80 d'alcaloïdes ont donné 27 gr. d'extrait renfermant seulement 3 gr.,93 d'alcaloïdes, c'est-à-dire qu'au cours de l'épuisement et de l'évaporation il y a disparition de 18 gr.,12 d'alcaloïdes pour 100.

Au cours de la préparation de l'extrait suivant le nouveau procédé, la perte en alcaloïdes a atteint 34,50 pour 100.

Il semble donc que le nouveau procédé de lixiviation ne puisse s'appliquer à cette drogue, ce qui fait exception avec les cinq autres plantes soumises à l'examen.

Mais peut-être y a-t-il lieu de tenir compte que, dans la noix vomique, les principes actifs sont plus difficiles à dissoudre du fait que la poudre se laisse mal pénétrer par l'alcool par suite de son degré de pulvérisation grossière, de sa consistance dure et cornée et de la présence de graisses abondantes.

Nous avons pensé qu'on pourrait peut-être obvier à cet inconvénient en lixiviant la poudre avec une quantité d'alcool plus considérable 10 parties au lieu de 6, comme l'indique le Codex de 1908. Nous avons ainsi préparé un nouvel extrait de noix vomique en lixiviant 250 gr. de poudre avec 10 parties d'alcool, et obtenu la colature en 24 heures. Cette colature a donné 24 gr. d'extrait renfermant 14,10 d'alcaloïdes.

L'épuisement n'a pas été total : 250 gr. de poudre renfermant 4 gr.,80 d'alcaloïdes ont donné 24 gr. d'extrait renfermant 3 gr.,30 d'alcaloïdes. La perte a été de 31 pour 100.

La proportion d'alcaloïdes, tout en étant un peu supérieure à l'extrait préparé avec 6 parties d'alcool, n'atteint pas celle de l'extrait du Codex 1908.

Dans la préparation de l'extrait de noix vomique en suivant les indications du Codex de 1908, on ne peut donc pas remplacer le procédé de percolation officiel par celui que nous préconisons.

CHAPITRE XI.

Conclusions.

Sur 6 drogues examinées, 5 ont donné des résultats nettement concluants en faveur du nouveau procédé de lixiviation. La nouvelle méthode que nous proposons est donc tout à fait acceptable, pour ces 5 drogues tout au moins : la macération préalable de 1 à 4 jours prescrite par le Codex est inutile. Non seulement on peut supprimer cette macération, mais on peut gagner un temps considérable au cours de la percolation dans la préparation des extraits et des teintures, puisqu'on peut réduire le temps de la lixiviation de 6 jours 1/2 à 24 heures.

La noix vomique n'a pas donné de résultats concordant avec les autres drogues essayées, les extraits préparés suivant le nouveau procédé de lixiviation renfermant une proportion d'alcaloïdes notablement inférieure à l'extrait du Codex de 1908.

Cette exception ne nous permet donc pas de conclure à l'application générale de ce procédé nouveau de lixiviation à toutes les drogues du Codex, certaines de ces drogues pouvant également, comme la noix vomique, ne pas être épuisées d'une façon aussi complète en 24 heures qu'en 6 ou 7 jours.

Il y aurait lieu d'essayer ce procédé sur d'autres plantes dans lesquelles on peut déterminer l'activité, par le dosage

des alcaloïdes par exemple, et de voir si on ne peut pas modifier aussi le temps de la lixiviation dans la préparation des extraits et des teintures de ces drogues.

Il est possible, en effet, que seule la noix vomique soit mise à part du fait de la consistance spéciale de ses tissus durs et cornés, de la présence de corps gras très abondants et de son degré de pulvérisation grossière qui empêche l'alcool de pénétrer facilement.

Dans ces conditions, il nous semble indiqué de proposer de modifier, de la façon suivante, l'article du Codex sur la lixiviation (p. 384), tout au moins en ce qui concerne l'ipéca, l'aconit, l'hydrastis et les quinquinas et en se réservant de l'étendre plus tard à d'autres drogues suivant les résultats des expériences auxquelles elles auraient été soumises :

1° Maintenir l'humectation préalable de la poudre avec le dissolvant.

2° La poudre étant dans le percolateur, supprimer la macération de 1 à 4 jours prévue par le Codex.

3° Lixivier immédiatement et, recueillir en 24 heures, la totalité de la colature.

Par ce procédé, on peut obtenir du jour au lendemain, une teinture par lixiviation, alors que par le procédé du Codex, il faut plus d'une semaine. L'évaporation de l'alcool au cours de l'opération, l'immobilisation des appareils se trouverait ainsi diminuées de 85 pour 100 environ.

Avec le même appareil, on pourrait faire 7 fois plus de teinture qu'auparavant. Il est inutile d'insister plus longuement sur les avantages matériels de ce nouveau procédé.

D'autre part, au cours de la préparation des extraits d'ipéca, d'hydrastis et de quinquina, nous avons constaté,

que l'épuisement de la drogue avec 6 parties d'alcool n'est pas complet, alors que dans la préparation des teintures avec 10 parties d'alcool, cet épuisement est presque total.

De plus, au cours de la préparation des extraits d'ipéca, d'aconit, d'hydrastis et de quinquina, la filtration du liquide aqueux, après distillation de l'alcool, élimine une certaine quantité de produits insolubles dans l'eau : résines, graisses, etc., qui entraînent des alcaloïdes.

Les pertes en alcaloïdes qui résultent de cet entraînement sont souvent fort importantes ; elles s'élèvent :

- de 17,42 à 19,52 p. 100 pour l'ipéca ;
- de 31,66 à 33,53 p. 100 pour l'aconit ;
- de 46,60 à 54,10 p. 100 pour l'hydrastis ;
- de 11,83 à 15,77 p. 100 pour le quinquina jaune.

Peut-être serait-il préférable de supprimer la filtration, comme cela est déjà prescrit pour l'extrait de cola ?

Il résulte des expériences et des considérations qui précèdent que, pour obtenir dans un extrait la totalité des alcaloïdes de la poudre, deux modifications au procédé du Codex s'imposent :

- 1° Employer non pas 6 parties d'alcool, comme le prescrit le Codex, mais 10 parties.
- 2° Après avoir distillé l'alcool de la colature, concentrer le résidu aqueux en extrait sans filtrer.

Les extraits obtenus dans ces conditions seront plus actifs et le rendement des drogues en extrait plus considérable.

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,
BOUGAULT.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL.

TABLE DES MATIÈRES.

	Pages
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE PREMIER. — Historique de la lixiviation.....	5
CHAPITRE II. — La lixiviation au Codex de 1908.....	15
CHAPITRE III. — De l'économie de temps au cours de la percolation.....	21
CHAPITRE IV. — Nouveau procédé de lixiviation.....	29
CHAPITRE V. — Racine d'ipéca.....	33
CHAPITRE VI. — Racine d'aconit.....	37
CHAPITRE VII. — Rhizôme d'hydrastis.....	41
CHAPITRE VIII. — Ecorce de quinquina jaune.....	45
CHAPITRE IX. — Ecorce de quinquina rouge.....	50
CHAPITRE X. — Noix vomique.....	53
CHAPITRE XI. — Conclusions.....	56

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LONS-LE-SAUNIER.



